



ORIGINAL

Ritmo circadiano y variaciones temporales en el paro cardiaco súbito extrahospitalario

J.B. López-Messa^{a,*}, J.I. Alonso-Fernández^a, J.M. Andrés-de Llano^b,
J.R. Garmendia-Leiza^b, J. Ardura-Fernández^b, F. de Castro-Rodríguez^c
y J.M. Gil-González^c

^a Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, España

^b Grupo de Investigación Reconocido de Cronobiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^c Servicio de Emergencias Sanitarias de Castilla y León, Valladolid, España

Recibido el 22 de agosto de 2011; aceptado el 12 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 29 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Paro cardiaco;
Ritmo circadiano;
Intervalos temporales

Resumen

Objetivos: Analizar las características cronobiológicas y las variaciones temporales del paro cardiaco extrahospitalario (PCEH).

Diseño: Estudio descriptivo retrospectivo.

Pacientes: Todos los casos de PCEH de origen cardiaco registrados en la base de datos del servicio de emergencias médicas (SEM) de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (España) durante 18 meses.

Variables de interés principales: Edad, sexo, recuperación de la circulación espontánea, primer ritmo monitorizado (desfibrilable /no desfibrilable), lugar de alerta [(hogar, lugar público, centro atención primaria (AP)], testigo (familiar, transeúnte, fuerzas de seguridad, personal AP), hora de alerta (0-8; 8-16; 16-24), hora de activación del equipo de emergencias, hora de atención y día de la semana. Análisis univariante mediante Chi², varianza y tests no paramétricos. Análisis cronobiológico mediante transformada rápida de Fourier y test Cosinor.

Resultados: Se estudiaron 1.286 casos registrados entre enero 2007 y junio 2008. Se observaron diferencias estadísticas significativas en menor edad ($p<0,05$), mayor incidencia en el hogar ($p<0,001$) y mayor frecuencia de familiares-convivientes como testigos ($p<0,001$) en el periodo de 0-8 h. El análisis cronobiológico mostró ritmo diario (circadiano) con acrofase a las 11:16 h ($p<0,001$) y ritmo semanal (circaseptano) con acrofase en miércoles ($p<0,05$). Las medianas de intervalos alerta-atención y activación-atención fueron respectivamente 11,7 min y 8,0 min, sin diferencias entre periodos horarios.

Conclusiones: Se demuestra la presencia de un ritmo diario de aparición del PCEH con pico matinal y un ritmo semanal con pico en miércoles. Estos resultados orientan al ajuste preventivo y a la planificación de recursos y mejoras en la respuesta, en determinados periodos horarios.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlopezme@saludcastillayleon.es (J.B. López-Messa).

KEYWORDS

Cardiac arrest;
Circadian rhythm;
Time intervals

Circadian rhythm and time variations in out-hospital sudden cardiac arrest**Abstract**

Objectives: To analyze the chronobiological and time variations of out-hospital cardiac arrest (OHCA).

Design: A retrospective descriptive study was made.

Patients: All cases of OHCA of cardiac origin registered over 18 months in the database of the emergency medical service (EMS) of the Autonomous Community of Castilla y León (Spain) were evaluated.

Variables analyzed: Age, sex, recovery of spontaneous circulation (ROSC), first monitored rhythm (amenable / not amenable to defibrillation), alert site [(home, public place, primary care (PC) center], alerting person (family, witness, law enforcement member, PC center staff), alert time (0-8; 8-16; 16-24), emergency team activation time, care time and day of the week. Univariate analysis (chi-squared), variance, and nonparametric tests comparing the variables in three periods of 8 hours. Chronobiological analysis by fast Fourier transform and Cosinor testing.

Results: We studied 1286 cases reported between January 2007 and June 2008. Statistically significant differences were observed in terms of younger age, higher incidence in the victim's home, and greater frequency of family-cohabiting persons as witnesses in the period between 0 and 8 hours. Chronobiological analysis found daily rhythm (circadian) with acrophase at 11.16 h ($p < 0.001$) and weekly rhythm (circaseptan) with acrophase on Wednesday ($p < 0.05$). The median alert time-care time interval and emergency team activation time-care time were 11.7 min and 8.0 min, respectively, without differences between periods.

Conclusions: We have demonstrated the presence of a daily rhythm of emergence of OHCA with a morning peak and a weekly rhythm with a peak on Wednesdays. These results can guide the planning of resources and improvements in response in certain time periods.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El paro cardiaco súbito extrahospitalario (PCEH) es un grave problema sanitario del que se estima se producen en España entre 24.000¹ y 50.000 casos anuales² y de cuya asistencia los servicios de emergencias médicas (SEM) son elementos fundamentales. El origen cardiaco del PCEH, se ha referido³ que estaría por encima del 80%, aunque estudios más recientes refieren valores de alrededor del 60%⁴.

Las medidas desarrolladas en los últimos años, orientadas a mejorar la supervivencia del PCEH se han dirigido fundamentalmente a la consolidación de los SEM, la rápida activación de los mismos, la realización por los testigos de las técnicas de resucitación cardiopulmonar básica y la extensión y aplicación de la desfibrilación temprana, tanto por los propios SEM como por los servicios de emergencias no sanitarios, así como a través del establecimiento de programas de acceso público a la desfibrilación. Sin embargo, para la aplicación adecuada de todas ellas, resulta fundamental tener un conocimiento de cual es la realidad del PCEH, medir los intervalos de respuesta de los dispositivos instalados, así como cuándo y dónde aparecen predominantemente.

Diversos estudios^{5,6} han demostrado que además del infarto de miocardio, otros procesos cardiovasculares presentan variación circadiana en su aparición. El análisis cronobiológico de un proceso patológico, como es el PCEH, permite conocer el momento de mayor incidencia y a diferencia del infarto agudo de miocardio, ha sido poco estudiado⁷.

Se han descrito variaciones temporales de factores desencadenantes de eventos cardiovasculares, como la actividad física o psicológica, la temperatura ambiental, la

frecuencia cardiaca, la tensión arterial, el tono simpático, la actividad fibrinolítica, la agregación plaquetaria o incluso la propia función intrínseca de las células vasculares periféricas⁸⁻¹⁰.

Se han demostrado también variaciones temporales en la aparición del paro cardiaco, tanto a lo largo del día como de periodos semanales o anuales^{11,12}. Sin embargo, pocos estudios han investigado la influencia en la supervivencia de estas variaciones¹³⁻¹⁵ y en ningún caso se ha utilizado metodología estadística específica de análisis cronobiológico. Por otro lado, se ha demostrado que variaciones en los intervalos de respuesta de los SEM, pueden tener influencia en la mortalidad¹⁶.

Por todo ello, el análisis y el conocimiento de las características cronobiológicas del PCEH, así como de los intervalos de tiempo de respuesta del SEM, resultan de interés fundamental como fuente básica de conocimiento de la realidad del proceso, así como elemento de utilidad para el establecimiento de medidas preventivas y de planificación de recursos con que dar una respuesta más adecuada.

Los objetivos del estudio fueron analizar los datos cronobiológicos y los intervalos de respuesta del SEM, en los casos registrados de PCEH en una región española, así como su influencia en la supervivencia inicial.

Pacientes y métodos**Tipo de estudio**

Estudio descriptivo retrospectivo, de todos los casos de PCEH registrados en la base de datos del SEM de la Comunidad

Autónoma de Castilla y León, en un periodo de 18 meses, entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de junio de 2008. El territorio de Castilla y León está situado en la mitad norte de España, tiene una extensión de 94.000 km² y una población de 2.563.521 habitantes, según el censo de población de enero de 2009 (www.ine.es). La base de datos proporciona los aspectos relativos a las características de los pacientes atendidos, así como los referidos a las intervenciones realizadas sobre los mismos, los intervinientes en la alerta del sistema, el lugar donde se produce y los tiempos en que se realizan tanto la activación como las intervenciones y el traslado a un centro sanitario en su caso. Finalmente se registra el estatus final del enfermo tras la intervención o su traspaso al centro hospitalario si es que este se produce. El SEM de Castilla y León posee un único teléfono de activación 112. La llamada es recibida por un operador telefónico genérico para cualquier tipo de emergencias y posteriormente la llamada es desviada al operador telefónico de emergencias sanitarias. La activación del SEM puede ser realizada por los servicios médicos de atención primaria (AP) de Salud, fundamentalmente en áreas rurales

Criterios de inclusión y exclusión

Para estudiar los «pacientes con paro cardiaco extrahospitalario de alta sospecha de causa cardiaca, en los que se realizaron intentos de resucitación», se seleccionaron los casos con codificación del diagnóstico final (CIE-9-MC): 427.4 y 427.41 (Fibrilación ventricular), 427.5 (Paro cardiaco), 798 (Muerte súbita causa desconocida), 798.1 (Muerte instantánea), 798.2 (Muerte no explicada en menos de 24h), 99.60 (RCP), 99.62 (Otro choque eléctrico al corazón), 99.63 (Masaje cardiaco), y registrada la realización de maniobras de resucitación.

Tras dicha selección se excluyeron, los casos con edad inferior a 18 años, aquellos en los que se constató una causa no cardiaca, así como los de personas que se encontraban muertas por un periodo de tiempo prolongado y el momento del fallecimiento era imposible de determinar, los casos en que se demostró una evidente historia de enfermedad terminal o intratable, y los episodios con datos incompletos o en los que no se pudieron obtener datos de los testigos, para determinar con exactitud causa cardiaca.

Variables analizadas

Se analizaron las siguientes variables según el modelo Utstein¹⁷: Edad, sexo (hombre / mujer), evolución [éxito / recuperación de la circulación espontánea (RCE) e ingreso en el hospital], primer ritmo monitorizado (desfibrilable / no desfibrilable), lugar del paro (hogar, lugar público, centro de AP), testigo que realizó la llamada de alerta [familiar o conviviente, transeúnte, fuerzas de seguridad (policía nacional, policía local, guardia civil, seguridad privada), personal de AP], hora de alerta al 112, hora de activación del equipo de emergencias del SEM, hora de atención en el lugar de la alerta del equipo de emergencias (entendida como hora de llegada del vehículo de emergencias) y día de la semana.

Para el análisis de los intervalos de tiempo se tomaron los datos temporales, hora y minuto, de alerta al 112, activación y atención del SEM. Para el análisis cronobiológico se

utilizaron los datos temporales de hora y minuto y día de la semana únicamente de alerta al 112. Así mismo, los casos fueron agrupados en tres periodos horarios de 8 horas cada uno (0-8 h; 8-16 h; 16-24 h), considerados los tres periodos de actividad habitual (noche; mañana; tarde), según la hora de alerta al 112.

Análisis estadístico

Se realizó una comparación estadística univariante mediante análisis de varianza y test no paramétrico de Kruskal-Wallis para variables continuas y test de Chi² para variables categóricas, comparando las distintas variables respecto a los tres periodos horarios de 8 horas. La expresión de los resultados se realiza en valores absolutos, porcentajes, medias con intervalos de confianza (IC) al 95% y medianas de tiempos en minutos con percentil 25 y percentil 75. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05.

Se realizó un análisis temporal de la distribución de los casos en las horas del día, buscando ritmo circadiano en la incidencia de los mismos. Para el estudio estadístico cronobiológico inferencial por ritmometría, se realizaron consecutivamente, un análisis «macroscópico» mediante la valoración de las curvas del espectro de potencia a través del análisis espectral con la transformada rápida de Fourier y un análisis «microscópico» de los armónicos resultantes de la aplicación del test de cosinor o de coseno múltiple.

En el análisis espectral de Fourier se realizó una búsqueda sistemática de todos los ritmos posibles con estudios lineales, tanto en frecuencia como en periodo. Con el análisis del test de coseno múltiple, valorando distintos parámetros como acrofase y batifase, (Acrofase: Tiempo en el cual se verifica el valor máximo de la variable en la curva coseno adaptada. Batifase: Tiempo en el cual se verifica el valor mínimo de la variable en la curva coseno adaptada), en cada uno de los casos y con el test de amplitud diferente a cero, se determina la existencia de significación estadística del ritmo en cada caso. Se consideraron como significativos, determinantes de la existencia de ritmo, todos los armónicos cuyo valor de p fuera menor de 0,05. Se llevó a cabo así mismo, un análisis comparativo entre los armónicos de los casos con evolución RCE y éxito.

Similar análisis temporal se realizó, en la distribución de casos a lo largo de los días de la semana, buscando ritmo circaseptano.

Se utilizó, para el análisis estadístico univariante el programa SPSS (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, EE.UU.), y para el análisis de series temporales el programa MATLAB (MathWorks, Inc, Natick, Massachussets, EE.UU.).

Resultados

De los 452.052 casos registrados en la base de datos del SEM de Castilla y León en el periodo de 18 meses estudiado, se seleccionaron inicialmente 2.018 casos, correspondientes a pacientes que habían sufrido un paro cardiaco. Posteriormente se aplicaron los criterios de exclusión y se descartaron los siguientes casos: 218 traumatismos, 123 otras causas externas, 251 causas médicas no cardiacas, 24 menores de 18 años y 116 por datos insuficientes. Se estudiaron

Tabla 1 Características generales de todos los casos

VARIABLES	n=1.286 (%)
Edad años ^a	68,5 (67,6; 69,4)
Sexo hombre/mujer	855/431 (66,5/33,5)
Lugar paro cardiaco:	
Hogar	928 (72,2)
Lugar público	274 (21,3)
Centro sanitario de atención primaria	84 (6,5)
Testigo que alerta:	
Familiar-Conviviente	632 (49,1)
Transeúnte	406 (31,6)
Personal atención primaria	202 (15,7)
Fuerzas seguridad	33 (2,6)
Otros	13 (1,0)
RCE / Éxito	285/1.001 (22,2/77,8)
Ritmo desfibrilable	197 (15,3)
Hora de alerta:	
0-8 h	292 (22,7)
8-16 h	587 (45,6)
16-24 h	407 (31,6)
Intervalo alerta	11,7 (8,0; 19,7)
112-atención en lugar de la alerta ^b n=1.188	
Intervalo activación equipo-atención en lugar de la alerta ^b n=1.187	8,0 (5,0; 14,0)

^a Media con intervalo de confianza al 95%.

^b Mediana con percentil 25 y percentil 75.

finalmente 1.286 casos, cuyas características generales se muestran en la [tabla 1](#).

El análisis estadístico univariante mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mayor edad, mayor presentación en lugar público y mayor frecuencia de activación por transeúntes o por personal sanitario de AP, en los casos que se producían en periodos horarios matinal y vespertino (8-16 y 16-24). Por contra, presentaban menor edad, mayor incidencia en el hogar y mayor frecuencia de alerta por familiares-convivientes como testigos, los casos presentados en el periodo horario nocturno (0-8). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los tres periodos horarios, en cuanto a sexo, primer ritmo monitorizado, evolución o intervalos de tiempo entre llamada de alerta y atención en el lugar o activación del equipo y atención en el lugar ([tabla 2](#)).

La distribución de las medianas de los intervalos de tiempo entre llamada de alerta al 112 y la atención del SEM, y entre la activación del equipo de emergencias y la atención en el lugar de la alerta, se muestran en las [figuras 1 y 2](#).

El análisis cronobiológico mediante el test del coseno simple buscando ritmos de 24 horas, mostró una acrofase global a las 11:16 h, y una batifase global a las 5:20 h ([fig. 3](#)). Esto era concurrente con la demostración de un ritmo armónico de 24 horas o circadiano, estadísticamente significativo

($p=0,000$). La agrupación de casos a lo largo de las horas del día mostró tres claros picos con mayor número de eventos, a las 10, 14 y 20 h.

El análisis cronobiológico mediante el test del coseno simple buscando ritmos de 7 días, mostró una acrofase global el tercer día de la semana (miércoles) y una batifase el séptimo día de la semana (domingo). Esto era concurrente con la demostración de un ritmo armónico de 7 días o circaseptano, estadísticamente significativo ($p=0,019$). La agrupación de casos a lo largo de los días de la semana mostró 2 picos con mayor número de eventos, en miércoles y sábado ([fig. 4](#)).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis cronobiológico de ritmo diario, diferenciado entre los casos de RCE y éxito ([fig. 5](#)). RCE, acrofase 11:28 h, batifase 5:03 h; éxito, acrofase 11:12 h, batifase 5:24 h ($p=0,963$). Tampoco en el análisis cronobiológico de ritmo semanal ($p=0,879$).

Discusión

En este estudio, realizado sobre una amplia base de datos poblacional, se observó una variación circadiana en la aparición del PCEH, sin detectarse diferencias relacionadas con la evolución inicial de los casos. Se apreció un pico preponderante a primeras horas de la mañana y otro por la tarde, así como un claro descenso en las horas nocturnas, consistente con los hallazgos de otros estudios.

Respecto al análisis de las variaciones temporales en la presentación del PCEH debe destacarse que, aun habiendo sido referido en 1987 un ritmo circadiano en su aparición⁶, han sido muy escasos los estudios presentados posteriormente^{7,8,11-14} y totalmente inexistentes en nuestro medio. En un estudio realizado en una región asiática y publicado hace pocos años¹⁸ se refiere la presencia de un ritmo diario de aparición, con dos momentos de mayor incidencia a las 8:00 h y a las 19:00 h.

Ya otras publicaciones, sobre variaciones temporales de los eventos cardiovasculares, han analizado las distintas hipótesis empleadas para justificar estas variaciones, amparándolas en el desencadenamiento, a determinadas horas del día, de fenómenos fisiopatológicos precipitantes del proceso cardiovascular, como el tono simpático, la actividad plaquetaria y otros^{19,20}. También se han referido como desencadenantes de este proceso, diferentes tipos de actividad física y cambios de la temperatura ambiente^{9,10}.

Por otro lado, un reciente estudio²¹ cuyos resultados no se confirman en nuestra investigación, ha señalado cómo los supervivientes de un PCEH presentan, a diferencia de los que fallecen, un ritmo circadiano en la aparición del cuadro clínico, siendo su mayor frecuencia entre las 18 y las 22 h.

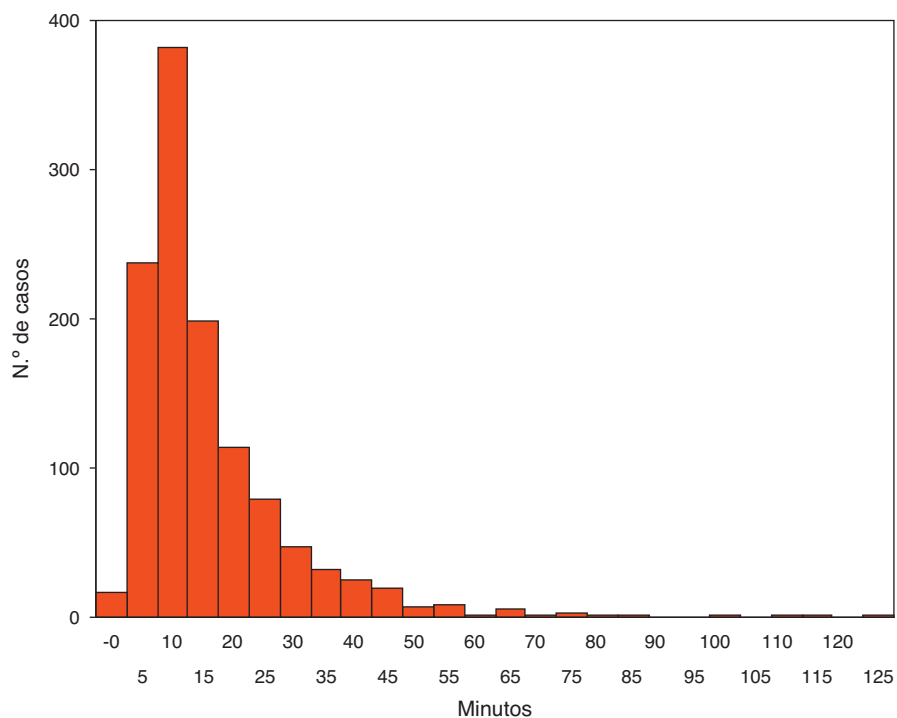
Se constata por tanto, la presencia de un pico matinal de mayor incidencia y otro vespertino menos marcado, que confirma la necesidad de la utilización de medidas preventivas y terapéuticas («cronoterapia»), fundamentalmente en pacientes de riesgo, apropiadas para ajustarse en el tiempo a una atenuación de los fenómenos desencadenantes.

En lo que se refiere al análisis temporal de las diferencias a lo largo de los días de la semana, nuestros datos no coinciden con los estudios de Brooks et al.²² y Gruska

Tabla 2 Comparaciones según periodo horario del PCEH

Variables	Periodo			SE
	0-8 h (n=292)	8-16 h (n=587)	16-24 h (n=407)	P
<i>Edad</i> ^a	66,2 (64,2; 68,2)	69,6 (68,3; 70,9)	68,6 (66,9; 70,3)	0,032
<i>Sexo hombre (%)</i>	202 (69,2)	374 (63,7)	279 (68,6)	0,153
<i>Lugar paro cardiaco:</i>				0,000
Hogar (%)	247 (84,6)	402 (68,5)	279 (68,6)	
Lugar público (%)	27 (9,2)	148 (25,2)	99 (24,3)	
Centro de atención primaria (%)	18 (6,2)	37 (6,3)	29 (7,1)	
<i>Testigo que alerta:</i>				0,000
Familiar-Conviviente (%)	185 (63,4)	269 (45,8)	178 (43,7)	
Transeúnte (%)	59 (20,2)	203 (34,6)	178 (43,7)	
Personal atención primaria (%)	38 (13,0)	90 (15,3)	74 (18,2)	
Fuerzas Seguridad (%)	7 (2,4)	18 (3,1)	8 (2,0)	
Otros (%)	3 (1,0)	7 (1,2)	3 (0,7)	
<i>Evolución: RCE (%)</i>	54 (18,5)	142 (24,2)	89 (21,9)	0,157
<i>Ritmo desfibrilable (%)</i>	43 (14,7)	80 (13,6)	74 (18,2)	0,139
<i>Intervalo alerta 112 - atención en lugar de la alerta</i> ^b	12,4 (9,1; 21,0)	11,5 (7,5; 19,6)	11,5 (7,9; 19,2)	0,202
<i>Intervalo activación equipo - atención en lugar de la alerta</i> ^b	9,0 (7,0; 14,0)	8,0 (5,0; 14,0)	8,0 (5,0; 13,0)	0,149

SE: aignificación estadística.

^a Media con intervalo de confianza al 95%.^b Mediana con percentil 25 y percentil 75.**Figura 1** Distribución de medianas de intervalos de tiempo entre alerta al 112 y atención del equipo de emergencias.

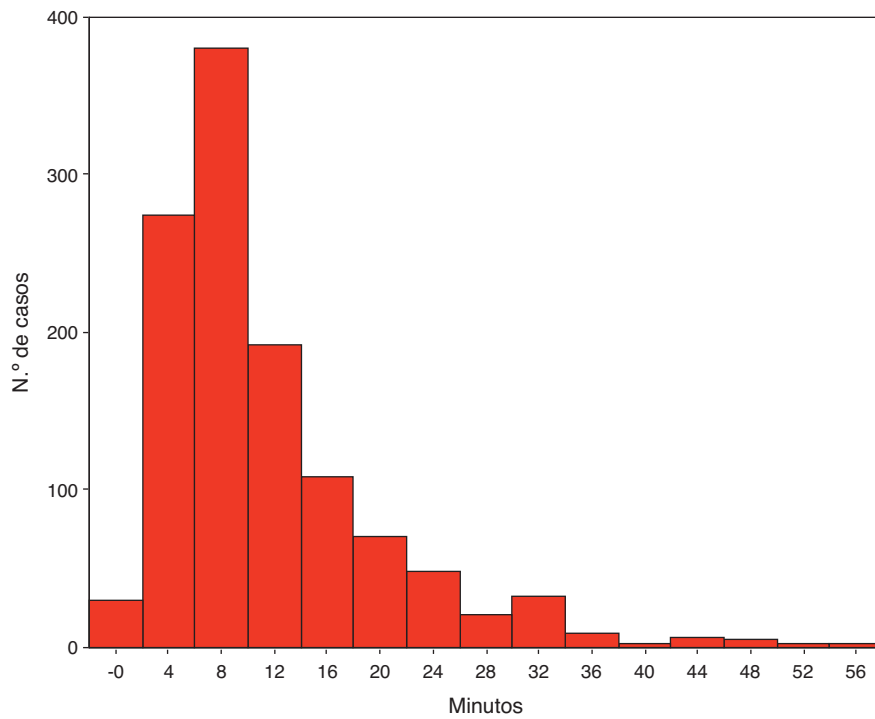


Figura 2 Distribución de medianas de intervalos de tiempo entre activación del equipo de emergencias y atención en el lugar de la alerta.

et al.²³, que mostraron una mayor incidencia los lunes y los sábados respectivamente, al ser en el presente estudio los miércoles. Por otro lado, no se demostraron diferencias en cuanto a la evolución, en relación al día de la semana de

presentación del PCEH. La falta de coincidencia de los resultados de distintos estudios sobre las variaciones semanales, necesitaría de nuevos estudios específicos más amplios que los confirmen o rechacen.

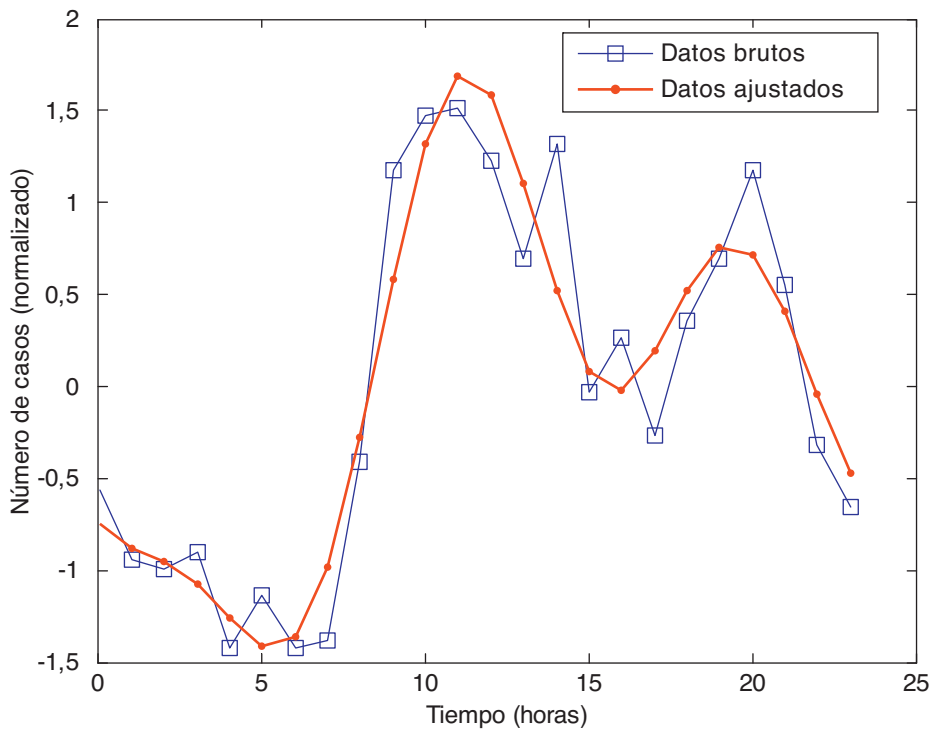


Figura 3 Curva de casos (normalizada) distribuidos a lo largo de las horas del día.

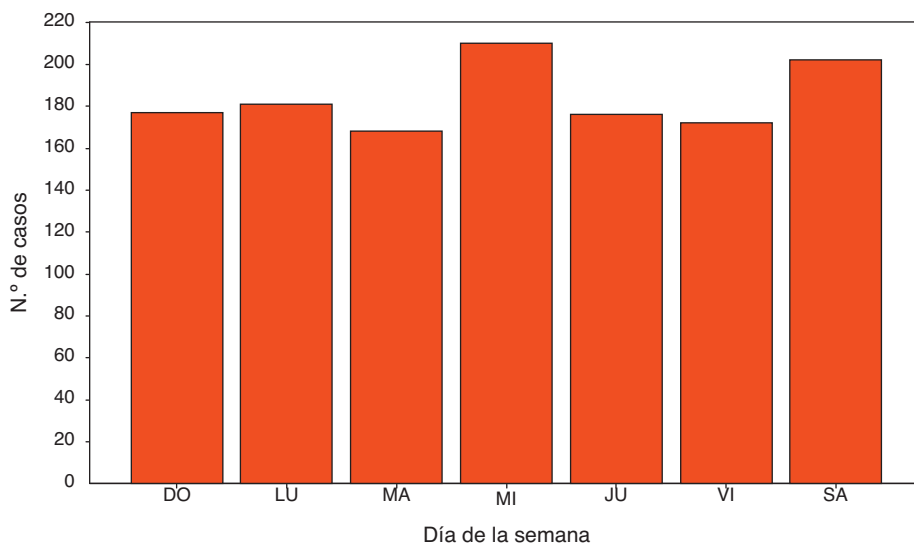


Figura 4 Distribución de casos a lo largo de los días de la semana.

La más frecuente presentación de los casos en el hogar de las víctimas y con alerta por familiares-convivientes, en el periodo horario nocturno (entre las 0 y las 8 h), justificaría la tendencia a una menor RCE, probablemente por una menor disponibilidad de testigos formados en soporte vital o de respuesta de los equipos sanitarios de resucitación.

Los datos relativos a los intervalos de tiempo entre la llamada de alerta, la activación del equipo de emergencias del SEM, y el momento de la atención en el lugar de la alerta, muestran valores similares a los referidos previamente¹⁶. Aunque no se demostraron diferencias significativas entre los tres periodos horarios analizados, fueron superiores en

el comprendido entre 0 y 8 h, lo que junto a una menor tasa de RCE en ese mismo periodo, orientaría a que la demora en la gestión de la llamada de alerta, la activación del equipo de emergencias y la atención en el lugar de la alerta podría, junto a otros factores como la demostrada menor incidencia de ritmos desfibrilables en las PCEH producidas en el hogar²⁴, influir en estos resultados. Serían precisos en este sentido, estudios que compararan los intervalos, de diferentes SEM de entornos y características similares, con los que poder tener referencias orientativas.

Los hallazgos del estudio ofrecen información de los circuitos de activación del SEM en casos de PCEH y las

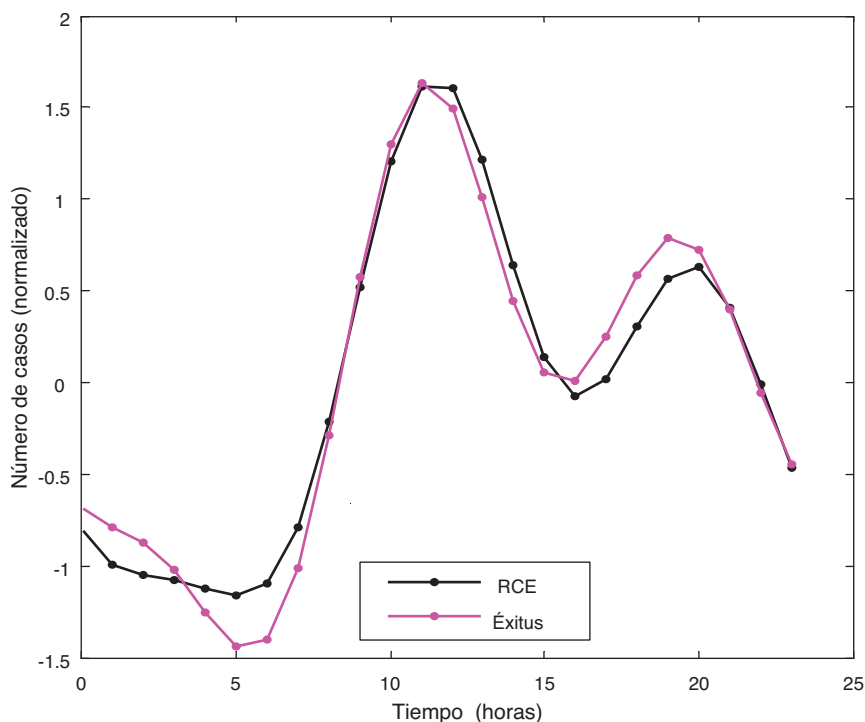


Figura 5 Curvas de casos (normalizadas y datos ajustados) de RCE y éxito, distribuidos a lo largo de las horas del día.

variaciones temporales en su aparición y ejecución, que pueden ser de utilidad para el análisis y la proyección de nuevas actuaciones, relativas a la planificación de la atención a esta patología, siendo absolutamente indispensable llevar a cabo en nuestro medio, registros específicos²⁵, a fin de confirmar los resultados. Debe enfatizarse también, la necesidad de implementar los dos primeros eslabones de la cadena de supervivencia. En España se han desarrollado de forma generalizada los sistemas de respuesta, a través de los SEM, con una demostrada calidad y nivel de competencia²⁶. Sin embargo, queda mucha tarea por hacer en la alerta precoz al SEM y la realización por testigos de maniobras de soporte vital básico²⁷. Para ello es precisa la concienciación de la sociedad y el desarrollo de programas formativos extensivos dirigidos a la población general²⁸.

Finalmente, señalar como limitaciones del estudio, la falta de información sobre el estado de salud previo de las víctimas, el intervalo de tiempo entre el evento y la alerta al 112, la realización o no de maniobras de resucitación por los testigos, la supervivencia y el estado neurológico al alta hospitalaria, los posibles errores en la introducción de los datos y la propia naturaleza observacional y retrospectiva del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Perales Rodríguez de Viguri N, Jiménez Murillo L, González Díaz G, Álvarez Fernández JA, Medina JC, Ortega J, et al. La desfibrilación temprana: conclusiones y recomendaciones del I Foro de Expertos en Desfibrilación Semiautomática. *Med Intensiva*. 2003;27:488-94.
- Álvarez-Fernández JA, Álvarez-Mon M, Rodríguez-Zapata M. Supervivencia en España de las paradas cardíacas extrahospitalarias. *Med Intensiva*. 2001;25:236-43.
- Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart*. 2003;89:839-42.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-209.
- Peckova MS, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrests: initial and repeat episodes. *Circulation*. 1998;98:31-9.
- Muller JE, Geoffrey HT, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989;4:733-43.
- Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987;1:131-8.
- Rudic RD. Time is of the essence. Vascular implications of the circadian clock. *Circulation*. 2009;120:1714-21.
- Nishiyama C, Iwami T, Nichol G, Kitamura T, Hiraide A, Nishiuchi T, et al. Association of out-of-hospital cardiac arrest with prior activity and ambient temperature. *Resuscitation*. 2011;82:1008-12.
- Reddy PR, Reinier K, Singh T, Mariani R, Gunson K, Jui J, et al. Physical activity as a trigger of sudden cardiac arrest: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Int J Cardiol*. 2009;131:345-9.
- Herlitz J, Eek M, Holmberg M, Holmberg S. Diurnal, weekly and seasonal rhythm of out of hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation*. 2002;54:133-8.
- Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheib H. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. *Eur Heart J*. 2000;21:315-29.
- Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction increased Monday risk in the working population. *Circulation*. 1994;90:87-93.
- Willich SN, Goldberg R, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol*. 1992;70:65-8.
- Koike S, Tanabe S, Ogawa T, Akahane M, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Effect of time and day of admission on 1-month survival and neurologically favourable 1-month survival in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. *Resuscitation*. 2011;82:863-8.
- Koike S, Ogawa T, Tanabe S, Matsumoto S, Akahane M, Yasunaga H, et al. Collapse-to-emergency medical service cardiopulmonary resuscitation interval and outcomes of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a nationwide observational study. *Crit Care*. 2011;15:R120.
- Jacobs I, Nadkarni V, the ILCOR Task Force on Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports. Update and Simplification of the Utstein Templates for Resuscitation Registries. *Circulation*. 2004;110:3385-97.
- Lateef F, Ong ME, Alfred T, Leong BS, Ong VY, Tiah L, et al. Circadian rhythm in cardiac arrest: the Singapore experience. *Singapore Med J*. 2008;49:719-23.
- López-Messa JB, Garmendia-Leiza JR, Andrés-de Llano J, Ardura-Fernández J. La edad como factor modificador del ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Med Intensiva*. 2005;29:455-61.
- Garmendia-Leiza JR, Andrés-de Llano J, Lopez-Messa JB, Alberola C, Ardura J. New Insights into the Circadian Rhythm of Acute Myocardial Infarction in Subgroups. *Chronobiol Int*. 2007;24:129-41.
- Pleskot M, Hazukova R, Stritecka IH, Cermakova E. The highest incidence of out-of-hospital cardiac arrest during a circadian period in survivors. *Int Heart J*. 2008;49:183-92.
- Brooks SC, Schmickerc RH, Read TD, Aufderheide TP, Davis DP, Morrison LJ, et al. Out-of-hospital cardiac arrest frequency and survival: Evidence for temporal variability. *Resuscitation*. 2010;81:175-81.
- Gruska M, Gaul GB, Winkler M, Levnaic S, Reiter C, Voracek M, et al. Increased occurrence of out-of-hospital cardiac arrest on Mondays in a community-based study. *Chronobiol Int*. 2005;22:107-20.
- Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, Rea T, Aufderheide TP, Atkins DL, et al. Ventricular tachyarrhythmias alter cardiac arrest in public versus at home. *N Engl J Med*. 2011;363:313-21.
- Gräsner JT, Herlitz J, Koster RW, Rosell-Ortiz S F, Stamatakis L, Bossaert L. Quality management in resuscitation – towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation*. 2011;82:989-94.
- Barroeta Urquiza J, Boada Bravo N. Coordinadores. Los servicios de emergencia y urgencias médicas extrahospitalarias en España. Madrid: Mensor 2011.
- Lopez-Messa JB, Herrero-Ansola P, Perez-Vela JL, Martin-Hernandez H. Novedades en soporte vital básico y desfibrilación externa semiautomática. *Med Intensiva*. 2011;35:299-306.
- López-Messa JB, Martín-Hernández H, Pérez-Vela JL, Molina-Latorre R, Herrero-Ansola P. Novedades en métodos formativos en resucitación. *Med Intensiva*. 2011;35:433-41.